AUS DER STAATLICHEN BAKTERIOLOGISCHEN UNTERSUCHUNGSANSTALT
REGENSBURG
Leiter: Professor Dr. P. Hofmann

---

# Empfindlichkeit von Typhus-, Paratyphus- und Enteritisstämmen von Kranken und Dauerausscheidern gegen Chloramphenicol

---

INAUGURAL-DISSERTATION

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Klothilde Holzer
aus
Geiselhöring

---

Würzburg 1955

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543521_0143

AUS DER STAATLICHEN BAKTERIOLOGISCHEN UNTERSUCHUNGSANSTALT
REGENSBURG
Leiter: Professor Dr. P. Hofmann

---

# Empfindlichkeit von Typhus-, Paratyphus- und Enteritisstämmen von Kranken und Dauerausscheidern gegen Chloramphenicol

---

INAUGURAL-DISSERTATION

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Klothilde Holzer
aus
Geiselhöring

---

Würzburg 1955

Tag der mündl. Prüfung:
3. Aug. 1955

**Referent:** Prof. Dr. C. S o n n e n s c h e i n

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

---

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

# Inhaltsverzeichnis


| | Seite |
|---|---|
| A. Chloromycetin | 6 |
| Entdeckung | 6 |
| Konstitution und Synthese | 7 |
| Eigenschaften | 7 |
| Antibakterielles Wirkungsspektrum | 9 |
| Indikationsbreite | 11 |
| Nebenwirkungen | 15 |
| B. Eigene Untersuchungen | 18 |
| Ergebnisse bei Erkrankten | 18 |
| Ergebnisse bei Dauerausscheidern | 22 |
| C. Besprechung der Ergebnisse | 23 |
| D. Zusammenfassung | 25 |
| E. Literaturnachweis | 29 |

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Bisher wurde im Schrifttum den klinischen Erfahrungen bei der Behandlung der Salmonellen mit Chloromycetin die größte Bedeutung beigemessen. Sehr zahlreich sind dementsprechend die im In- und Ausland erschienenen Berichte, die sich mit diesem Thema befassen. Die in vitro-Untersuchungen mit diesem neuen Antibiotikum jedoch wurden demgegenüber vernachlässigt. Es mag wohl der Grund darin zu suchen sein, daß alle Salmonellen einer Chloromycetinbehandlung zugänglich sind, mit ihrer Empfindlichkeitsgrenze also noch innerhalb des therapeutischen Blutspiegels liegen und somit eine laboratoriumsmäßige Überprüfung nur von wenigen Autoren als notwendig erachtet worden ist.

In unserer Arbeit haben wir uns deswegen vornehmlich mit der laboratoriumsmäßigen Untersuchung der Chloromycetinempfindlichkeit der Typhus-Paratyphus-Enteritisgruppe beschäftigt.

Fleming (St. Mary's Hospital London) gab mit seiner zufälligen Beobachtung (1929), daß die Exkrete des Schimmelpilzes penicillium notatum Staphylokokken in ihrem Wachstum hemmen, den Anstoß zu therapeutischen Versuchen mit Stoffwechselprodukten von niederen Organismen. Fleming war aber nicht der erste, der auf diese antibiotischen Vorgänge aufmerksam geworden war. Schon Pasteur und Joubert beschrieben im Jahre 1877 den mikrobiologischen Antagonismus in einer Anthraxbazillenkultur. Auch der deutsche Forscher Wehmer erwähnte noch vor Fleming die antibiotische Wirkung von Penicillium-Arten. Aber es ist das Verdienst Flemings, daß er seiner Beobachtung mehr auf den Grund ging als andere Forscher. Kilian, H. bemerkt treffend: "Das Signum eines

wahrhaft genialen Menschen ist es, auf Grund einer scheinbar nichtigen Beobachtung die entscheidende Schlußfolgerung zu ziehen und damit zu einer klaren entscheidenden Fragestellung zu kommen. Diese Eigenschaft müssen wir Sir Fleming zuerkennen, denn in wenigen entscheidenden Sekunden hat er das Phänomen antibiotischer Wirkung voll erkannt und ist sich der Bedeutung seiner Entdeckung voll bewußt geworden."

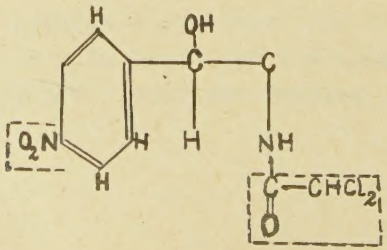
Auf der Suche nach einem wirksamen Antibiotikum gegen gramnegative pathogene Keime, gegen die Penicillin nicht wirksam ist, fanden Waksmann und Mitarbeiter nach systematischen Forschungsarbeiten im Jahre 1943 das Streptomycin, das Produkt einer Actinomycesart, des Streptomyces griseus.

Weiterhin traten als neue hochwirksame Antibiotika in die Therapie der bakteriellen Infektionen das Aureomycin, das Terramycin, das CHLOROMYCETIN.

Auf das letztere wollen wir im folgenden unser besonderes Augenmerk richten.

Chloromycetin ist ein antibiotisches Stoffwechselprodukt von Streptomyces venezuelae, einem Pilz, der von Burgholder, P. R. in einer Bodenprobe aus Caracas in Venezuela gefunden und dann durch Ehrlich und seinen Arbeitskreis in den Forschungslaboratorien der Firma Parke, Davis & Co. in Detroit eingehend untersucht wurde.

Nach Monaten intensivster Arbeit gelang Bartz, R. die Reindarstellung des kristallinen, antibiotischen Stoffes und Sweet und Mitarbeiter die Sicherstellung der chemischen Formel (Ehrlich, J. Bartz, R. R. Raistrick). Sie entspricht der Summenformel: $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$



Die chemische Konstitution ist aufgeklärt. Chloromycetin ist ein d-threo-N-(1,1-Dihydroxy-1-p-nitrophenyl-isopropyl)-Dichloracetamid (Rebstock, H. C., Crooks etal.).

Chloromycetin war zugleich das erste Naturprodukt, das gleichzeitig eine Nitrogruppe ($-NO_2$) und einen Dichloressigsäurerest ($-COCHCl_2$) enthält, in dem das Chlor nicht ionisiert abgespalten ist.

Synthese: Die Strukturaufklärung ermöglichte die synthetische Herstellung des Chloromycetins unter dem Namen Chloramphenicol. Die erste großtechnisch brauchbare Methode zur Synthese wurde von Loren Long und Harvey Troutman über das p-nitroacetophenon geschaffen, von George M. Moersch und Allen Moore vervollkommnet und wird heute noch angewandt. Der zweite Syntheseweg mit Benzaldehyd als Ausgangsmaterial wurde wegen seiner Unwirtschaftlichkeit und der schweren Zugänglichkeit des Nitroaethanols verlassen (Klosa S. 252). Chloramphenicol ist das erste Antibiotikum, das auf einer industriell brauchbaren Basis in großem Umfang synthetisch hergestellt wird. Bei allen antibiotischen Prüfungen zeigte sich, daß das synthetische Produkt in physikalischer, chemischer und biologischer Hinsicht völlig dem natürlichen gleicht (Smadel, J. E. und Mitarbeiter).

Eigenschaften: Die charakteristischen Merkmale des Chloromycetins sind folgende: Es ist eine neutrale, weiße, kristalline Substanz von bitterem Geschmack, weshalb es bei peroraler Anwendung in Kapseln verabreicht wird. In Wasser ist es nur schwer löslich (ungefähr 2,5 mg/ccm bei 25° Celsius), gut dagegen in organischen Lösungsmitteln, wie Methyl- Aethyl- Butylalkohol, Propylenglykol und Aceton, ziemlich löslich in Aether. Die Lösungen zeichnen sich durch eine weitgehende Thermostabilität aus, sodaß ihre Wirksamkeit

durch 5-stündiges Kochen nicht vermindert wird. Aufbewahrung in destilliertem Wasser (pH Bereich 2-9) über 24 Stunden bei Zimmertemperatur setzt die Wirksamkeit nicht herab (Klosa S. 251). Chloromycetin ist wenig toxisch. Im Gegensatz zu Aureo- und Terramycin beobachteten Lepper und Mitarbeiter bei Cloromycetin im Tierversuch Leberschäden erst bei nahezu letalen Dosen. Die letale Dosis wurde nach intravenösen Gaben mit LD 50 = 0,5 g/kg Maus bestimmt. Unverträglichkeitserscheinungen wurden nach oralen Gaben von 1 g/kg Maus bei manchen Versuchstieren wahrgenommen (Sagebiel, W.). Um die Verträglichkeit beim Menschen zu bestimmen, wurden Untersuchungen von Ley angestellt. Eine Reihe freiwilliger Versuchspersonen bekam orale Initialgaben von 1 - 2 g und anschließend Dosen von 0,2 g 4-stündlich über 10 Tage verabreicht ohne Anzeichen toxischer Erscheinungen (Sagebiel, W.). Intramuskuläre Einspritzungen des Antibiotikums werden abgelehnt, da sie starke lokale Gewebsreizungen zur Folge haben. Die Hauptanwendung beim Menschen erfolgt per os. Es kann auch eine rektale Applikation des Chloromycetins vorgenommen werden, doch empfiehlt es sich dann wegen der schwankenden Resorption, die Dosis um 25 % zu erhöhen. Die Aufnahme durch den Magen-Darmkanal erfolgt rasch und zwar so, daß nach etwa einer halben Stunde der höchste Blutwert erreicht ist um allmählich wieder abzusinken. Hierüber liegen etwas unterschiedliche experimentelle Ergebnisse vor. Ley und Mitarbeiter zeigten, daß nach Verabreichung einer einmaligen oralen Dosis von 2 g der Blutspiegel eine halbe Stunde später 30 γ/ccm und nach 2 Stunden 20 γ/ccm betrug. Bei einer einmaligen Gabe von 3,0 g Chloromycetin wies der Blutspiegel nach 2 Stunden etwa 50 γ/ccm auf, um nach 4 Stunden auf 35 γ/ccm und nach 8 Stunden auf etwa 15 γ/ccm abzufallen (Parke und Davis).

Im Urin ist die Chloromycetinkonzentration höher. Gilissen und Seckfort fanden bei abfallenden Tagesdosen von 5 - 4 - 2 - 1 g (in 3-stündigen Intervallen) Chloromycetinkonzentrationen zwischen 1000 γ und 25 γ/ccm. Ebenfalls konnten diese Autoren erstmalig durch wiederholte vergleichende Untersuchungen zeigen, daß die gleichen Konzentrationen, zu den gleichen Zeitpunkten gemessen, in Galle und Serum immer ähnliche Werte erreichen, die bei der angegebenen Dosierung zwischen 50 γ und 10 γ/ccm schwanken. Im Liquor jedoch ist nur die Hälfte der Blutkonzentration zu beobachten. Im Gewebe sieht man die größten Konzentrationen in Leber und Niere, abfallend geringere Mengen in Lunge, Milz, Herz, Muskulatur und Gehirn. Ausgeschieden wird Chloromycetin zu 90 % innerhalb von 24 Stunden mit dem Urin als Glukuronsäureester, aus dem freies Chloromycetin durch Glukuronidase wieder zurückgewonnen werden kann. Weniger als 10 % werden im Harn als unverändertes Chloromycetin sichtbar.

Antibakterielles Wirkungsspektrum: Die bakteriostatische Wirkung des Chloromycetins erstreckt sich auf eine große Anzahl von Mikroorganismen - nach den in-vitro Untersuchungen schon in der geringen Konzentration von 0,35 γ/ccm. Chloromycetin gehört somit zu den am stärksten wirkenden antibiotischen Substanzen. In nachfolgender Tabelle I wird das Wirkungsspektrum mit dem des Penicillins und des Streptomycins verglichen. Daraus ist eine Wirksamkeit des Chloromycetins ersichtlich gegenüber Spirochaeten, grampositiven und gramnegativen Bakterien, Rickettsien und einigen Virusarten, während die grampositiven Bakterien besser auf Penicillin und das Mycobakterium tuberkulosis nur auf Streptomycin ansprechen. Die Hemmwirkung des Chloromycetins ist also wesentlich ausgedehnter als die des Penicillins und Streptomycins und am wirksamsten bei den Salmonellen, Coli und sonstigen gramnegativen Bakterien, Rickettsien und einzelnen Virusarten.

Tabelle I

Antibakterielles Wirkungsspektrum des Penicillin, Streptomycin und Chloromycetin

(Aus Baufeld: Deutsches Gesundheitswesen 1952)

| Krankheit: | Erreger: | |
|---|---|---|
| Virusgrippe<br>Poliomyelitis<br>Pocken<br>Windpocken<br>Herpes Zoster<br>Lymphogranuloma inguinale<br>Psittakose<br>Viruspneumonie | | Viren |
| Fleckfieber | R. prowazeki | Rickettsien |
| Rocky Mountain Fieber | R. rickettsi | |
| Tsutsugamuchi Fieber | R. orientalis | |
| Q-Fieber | R. burneti | |
| Paratyphus-Enteritis-G. | Salmonellae | gramnegative Bakterien |
| Pyocyaneus Infektionen | Pseudomonas aeruginosa | |
| Proteus Infektionen | Proteus vulgaris | |
| Bakterien Ruhr | Shigella dysenteriae | |
| Keuchhusten | Haemophilus pertussis | |
| Influenza-Bazillen-Inf. | " influenzae | |
| Coli Infektionen | Escherichia coli | |
| Bangsche Krankheit | Brucella abortus | |
| Malta Fieber | Brucella melitensis | |
| Friedländer Infektionen | Klebsiella pneumoniae | |
| Meningitis epidemica | Meningococcus | |
| Gonorrhoe | Gonococcus | |
| Tuberkulose* | Mycobakterium tuberculosis | grampositive Bakterien |
| Pneumonie | Pneumococcus | |
| Staphylokokken Infektionen | Staphylococcus | |
| Streptokokken Infektionen | Streptococcus | |
| Botulismus | Clostridium botulinum | |
| Gasbrand | " welchii | |
| Malignes Oedem Novy | " oedematiens | |
| Milzbrand | Bacillus anthracis | |
| Diphtherie | Corynebakt. diphtheriae | |
| Syphilis | Treponema pallidum | Spirochaeten |
| Aktinomykose | Aktinomyces bovis | Aktynomyceten |
| Malaria | Plasmodium vivax etc. | Protozoen |
| Trichophytie | Trichophyton | Pilze |
| Soor | Monilia albicans | Hefen |

Streptomycin

Chloromycetin

Penicillin

* Penic. und Chloromycetin wirken nicht bei Tuberkulose

Indikationsbreite: Über die klinische Verwendbarkeit des Chloromycetins sei auf die Angaben Baufelds verwiesen. Er berichtet über die aus der Literatur bekannten Erfolge bei Coliinfektionen, bei den bisher therapeutisch schwierig anzugehenden Pyocyaneus - und Proteus vulgaris-Infektionen, bei Penicillin- und Streptomycin-resistenten Staphylokokken-Meningitiden, bei durch den Pfeifferschen Influenza Bazillus hervorgerufenen Infektionen, bei verschiedenen Pneumonien, bei sog. atypischen Pneumonien, bei Bronchopneumonien, bei Q-Fieber. Besonders beachtenswert sind die Heilerfolge bei Keuchhusten, bei den Rickettsiosen wie Fleckfieber, Rocky-Mountain-Spotted-Fever, Tsutsugamuchi-Fieber und Buschfieber. Weiterhin gehören in den Indikationsbereich des Chloromycetins die Brucellosen und in gewissem Umfang auch die Viruskrankheiten wie Psittakose, parotitis epidemica, Herpes Zoster, Hepatitis epidemica, Windpocken. Die Chloromycetinempfindlichkeit des Grippevirus erscheint noch zweifelhaft.

Über die Behandlungserfolge bei Syphilis, Gonorrhoe, Ulcus molle und Granuloma inguinale mit Chloromycetin liegen mehrere Berichte vor, doch scheinen Penicillin oder andere Behandlungsverfahren von Chloromycetin nicht verdrängt werden zu können.

Von wesentlicher Bedeutung sind die Erfolge bei der Behandlung des Typhus abdominalis und des Paratyphus mit Chloromycetin, da die Salmonella Infektionen auf chemotherapeutischem Wege bis jetzt praktisch nicht zu beeinflussen waren.

Die ersten Berichte über die günstige Wirkung des Medikaments bei Typhus abdominalis stammen von Woodward und Mitarbeiter aus Malaya 1948, gleichsam als Nebenergebnis ihrer Untersuchungen über die Wirksamkeit des Chloromycetins gegenüber Buschfieber (Beckermann und Otto). Diesen ersten Beobachtungen schlossen sich sehr bald Arbeiten von zahlreichen deutschen und ausländischen Autoren an, die diese Erfahrungen bestätigen konnten. Überein-

stimmend wird hervorgehoben: Die gleichartige Wirkung besteht bei Typhus und Paratyphus unabhängig vom Alter des Patienten und vom Zeitpunkt des Behandlungsbeginns in rascher Senkung der Temperatur (von den meisten Autoren werden 5 Tage als die längste Dauer der Temperatur angegeben, bei Paratyphus scheint die Entfieberung etwas verzögert zu erfolgen), meist verbunden mit einer Besserung des Allgemeinbefindens der Patienten. Es verschwinden gleichzeitig oder noch vor Normalisierung der Temperatur die typhöse Bewußtseinstrübung, der Kopfschmerz, die Schlaflosigkeit und Unruhe, was von den Erkrankten als besonders wohltuend empfunden wird (Beckermann und Otto konnten subjektives Wohlbefinden bei sehr vielen Patienten schon innerhalb 48 Stunden sehen). Die Blutkultur wird schon rasch nach Beginn der Therapie negativ, während in Stuhl und Urin relativ lange Bakterien ausgeschieden werden und der positive Stuhlbefund die Heilung überdauern kann. Die üblichen Typhuskomplikationen können mit Chloromycetin nicht verhindert werden, bedeuten aber bei dem damit Behandelten eine geringere Gefahr.

Zugleich mit der Einführung des neuen Antibiotikums in die Therapie des Typhus sind aber manche Probleme aufgetaucht, deren erstes die Dosierung ist. Um den in in-vitro Versuchen bestimmten Empfindlichkeitsschwankungen innerhalb der einzelnen Arten gerecht zu werden, wird eine möglichst hohe Dosierung verlangt. Die Berichte über die Dosishöhe sind demnach auch sehr zahlreich. (Woodward, Ramli, Mollaret, Blanke, Beckermann und Otto, Knust und Müller, Gorlitzer von Mundy, Bolt und Wullen u. a.) Die ersten Dosierungsvorschläge gingen von amerikanischen Autoren aus. Entsprechend ihren Erfahrungen bei Rickettsiosen gaben sie eine hohe Anfangsdosis von 3 - 4 g in der ersten Stunde und dann alle 3 Stunden 0,250 g bis zur Entfieberung und setzten die Dosierung

mit geringeren Gaben mehrere Tage fort. Die französischen Kliniker verzichteten auf eine hohe Anfangsdosis, Mollaret warnt sogar vor einer Überdosierung. In seinem Referat vor der Wiener Medizinischen Gesellschaft prägte er den Satz: "daß man mit dem Chloromycetin ebenso einen im Sterben liegenden Typhuskranken heilen, wie einen Typhuskranken, der allein genesen wäre, töten kann." Er ist der Meinung, daß die bei zu plötzlicher Vernichtung einer zu großen Anzahl von Typhuskeimen freiwerdende Menge von Typhusendotoxinen, die vom Organismus nicht auf einmal entgiftet werden kann, schwere Herz- und Kreislaufstörungen verursachen, evtl. zu einem tödlichen Kreislaufkollaps führen kann. Im Meerschweinchenversuch konnte er beweisen, daß es sich dabei nicht um eine direkte Chloromycetinwirkung, sondern um eine indirekte handelt, nämlich um die Ausschüttung massenhafter Typhusendotoxine.

Daher keine schematische Anwendung, sondern die Forderung nach individueller Behandlung und nach vorsichtigem Suchen einer optimalen Dosis (Gorlitzer von Mundy). Eine hohe Anfangsdosis ist demnach zu unterlassen, um Zwischenfälle dieser Art zu vermeiden.

Mit wachsender Erfahrung kann festgehalten werden, daß jetzt meist Tagesdosen von 3 - 4 g verabfolgt werden. So empfehlen auch Beckermann und Otto eine Dosierung, ohne einmalige große Gabe, in der Höhe etwa 3 - 4 g/die (2 - 3 g beim Kind) bis zur Entfieberung in 6 - 12-stündigen Intervallen. (Bevor Rankin und Grimble anhand von Blutspiegeluntersuchungen feststellten, daß auch nach 6-stündlichen Injektionen von 0,25 g der Blutspiegel immer bei 10 γ/ccm liegt, wurde in 2 - 4stündlichen Intervallen das Medikament gegeben). Nach Entfieberung kann eine Herabsetzung der Dosis auf die Hälfte erfolgen, die später ohne Schaden auf 3/4 - 1 g/die gesenkt werden kann. Von wesentlicher Bedeutung scheint den Autoren die Dauer der Nachbehandlung zu

sein zur Vermeidung von Rezidiven. Es wird eine 14tägige Sicherungsmedikation über den letzten Fiebertag hinaus empfohlen. Da diese Rezidive außerordentlich häufig auftreten (Good und Mackenzie 50 %, Beckermann 43,8 %, Blanke 34,6 %, Ramli 27,5 %, Knust und Müller 24 %, Berger 20 %, Bianchi 18,7 % usw.) haben sich mit diesem Problem schon mehrere Autoren befaßt (z. B. Weller und Kunze). Seine Erklärung ist nicht einfach. Manche Autoren sind der Ansicht, daß ein Teil der Bakterien, die lediglich bakteriostatische Wirkung des Chloromycetins überstehen und später das Rezidiv hervorrufen, während andere die Meinung vertreten, daß die ungenügende Immunisierung des Körpers infolge der Unterbrechung des Typhusverlaufes einen erneuten Angriff der Bakterien ermöglicht. Als Bestätigung dieser letzten Annahme wird das wesentliche Absinken des Agglutinationstiters kurz vor dem Rezidiv betrachtet (Beckermann und Otto).

"Nach Ansicht von Laporte, Fritel, Ricordeau und Betournné erklären sich die Rezidive so, daß die Keime mit großer Beharrlichkeit in den Mesenterialganglien haften, wo durch schlechte Durchblutung dieser Gebiete und durch evtl. Nekrosen ein Abtöten durch das Antibiotikum nicht erreicht wird" (Berger).

Übereinstimmend jedoch wird von allen Autoren die ungehinderte Beeinflussung des Rezidivs beobachtet.

Das Problem der Dauerausscheider wurde auch durch Chloromycetin bis heute noch nicht gelöst. Uns bekannt geworden sind erst zwei Sanierungserfolge. Von der Heilung durch Chloromycetin berichtet Kvadsheim von einer 56jährigen Typhusbazillendauerausscheiderin, ebenso Kennedy und Millar von einem 8jährigen Paratyphus-B-Dauerausscheider.

Außer diesen beiden Erfolgen wird in der Literatur nur von Versagern berichtet (Knust und Müller, Gillissen und

Beckfort, Heilmeier und Walter, Christ usw.), ja sogar von einer Gefahr einer Erhöhung der Bakteriendauerausscheidung durch Chloromycetin gesprochen (Cook und Marmion). Gorlitzer von Mundy schreibt dazu: "Auf Grund eigener Erfahrung besteht die Versuchung, den nach Chloromycetin rasch entfieberten Patienten bald mit Nahrungszulagen zu erfreuen.

Durch frühzeitige Nahrungszulage scheint aber die Entstehung einer Typhusbakteriendauerausscheidung begünstigt zu werden. Chloromycetin mildert den Krankheitsverlauf, verringert die Gefahren, besonders des hochfieberhaften Stadiums, aber es verkürzt nicht die Krankheitsdauer und ändert auch nicht den pathologisch-anatomischen Krankheitsverlauf. Nach wie vor kommt es nach dem Stadium der Schwellung der Peyerschen Plaques zur Geschwürsbildung, zur Verschorfung der Geschwüre und zur Reinigung der Geschwüre (Abstoßung der Schorfe).

Durch frühzeitige Nahrungszulagen könnten wir die Geschwürsreinigung stören und die Entstehung einer Typhusbakteriendauerausscheidung begünstigen."

Bei Berücksichtigung dieser Punkte wird wahrscheinlich die Zahl der Dauerausscheider nach Chloromycetin geringer sein.

Nebenwirkungen: Bei Anwendung eines neuen Therapeutikums ist die Frage nach seinen direkten Nebenwirkungen von größter Bedeutung. Bei der üblichen Dosierung macht Chloromycetin selten Nebenwirkungen. Die Berichte in der Weltliteratur wiederholen sich weitgehend. Am ehesten kommt es zu Erscheinungen von Seiten des Magen-Darmtraktes, wie Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Leibschmerzen, dann zu Trockenheit und bitterem Geschmack im Munde, Mundbrennen, Jucken der Mundschleimhaut, Zungenbrennen, Störung der Geschmacksempfindung, Stomatitis, Glossitis, Doppeltsehen und Farbsehen, Flimmern vor den

Augen, Exanthemen, intertriginösen Ekzemen, Pruritus, Vulvitis, Oligurie, Veränderungen des Blutbildes, psychischen Alterationen, Kollapsen (Blanke). Als Folge der Verdrängung der Vitamin K produzierenden Colibakterien auf Grund einer Chloromycetinmedikation können sich Durchfälle und Hämorrhagien zeigen, die aber auch Ausdruck schwerer Knochenmarksschädigung sein können. Es gibt auch neurotoxische Reaktionen auf Chloromycetin (Wallenstein und Snyder).

Da zahlreiche Todesfälle an aplastischer Anaemie nach Gebrauch von Chloromycetin vorkamen, befaßte sich das Untersuchungskomitee der Food und Drug Administration mit diesem Problem (Münch. med. Wschr. S. 2207 (1952)). Ihr abschließender Bericht über die Verträglichkeit des Chloromycetins seitens des haematopoetischen Systems enthält als wesentliche Punkte folgende:
"1. Im Verlauf der Anwendung von Chloromycetin sind gewisse Fälle schwerer Blutschäden (aplastische Anaemie, thrombopenische Purpura, Granulocytopenie-Panmyelophtise) aufgetreten.
2. Obgleich diese Komplikation selten auftrat, ist sie doch wichtig genug eine Warnung im Drucksachenmaterial dieses Präparates und in den Inseraten, sowie die Empfehlung zu rechtfertigen, Chloromycetin nicht unüberlegt oder für banale Infektionen anzuwenden.
3. Wenn eine verlängerte oder intermittierende Anwendung erforderlich ist, müssen ausreichende Blutbilduntersuchungen durchgeführt werden. Wesentlich ist, daß eine Einschränkung des Indikationsbereiches des Chloromycetins als Ergebnis der Untersuchungen nicht in Erwägung zu ziehen ist und Chloromycetin somit seinen bisherigen Anwendungsbereich in der Therapie der Infektionskrankheiten behält."

Wittis setzt die Gefahr des Auftretens einer aplastischen Anaemie als Folge einer Chloromycetinmedikation zwischen

1 : 100 000 und 1 : 10 000 auf den Einzelfall bezogen, also genau so groß wie das Operationsrisiko bei kleinen chirurgischen Eingriffen in Allgemeinnarkose. Somit dürfte Chloromycetin weiterhin das Mittel der Wahl in der Behandlung der Typhus-, Paratyphus- und anderer Salmonellainfektionen bleiben.

Im Zusammenhang mit den klinischen Beobachtungen könnte man sich die Frage vorlegen, ob die Wirkungslosigkeit des Chloromycetins bei Dauerausscheidern und die Rezidivfreudigkeit der mit Chloromycetin behandelten Typhuskranken damit zusammenhängt, daß analog den Verhältnissen bei anderen Bakterien (Penicillinresistenz der Staphylokokken, Streptomycin- und Neotebenresistenz bei Tuberkelbakterien und andere) auch bei den Salmonellen als Behandlungsfolge resistente Keime entstehen. Wie wir bereits in der Einleitung erwähnten, sind in Bezug auf Salmonellen bisher wenig Versuche angestellt worden und wir haben uns in folgenden Untersuchungen dieser Fragestellung zugewandt und deshalb auch eine Reihe von Stämmen miteinbezogen, die aus Dauerausscheidern gezüchtet wurden.

## B. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Methodik: Wir wählten ein Plattentestverfahren.

Herstellung der Testplatten: In 20 ccm Propylenglykol werden 50 mg der antibiotischen Substanz gelöst, darauf mit aqua dest. bis 100 ccm aufgefüllt. Die so erhaltene Stammlösung besitzt somit eine Chloromycetinkonzentration von 500 γ/ccm. Eine frische Lösung ist sehr zu empfehlen, da sie nach einwöchentlicher Aufbewahrung an Wirksamkeit verliert. Von der Stammlösung werden nun nach Maßgabe der gewünschten Konzentrationen entsprechende Dosen in die passende Menge flüssigen Nähragars pH 7,4 gegeben. Dann wird das Substrat in Petrischalen ausgegossen. Wir stellten für jeden zu testenden Bakterienstamm eine Reihe von 11 Platten her, deren höchster Chloromycetingehalt von 6 γ/ccm jeweils um 0,5 γ/ccm bis zur Endkonzentration von 1,0 γ/ccm vermindert wurde. Diese Konzentrationsbreite erwies sich bei manchen Stämmen als nicht ausreichend und die Chloromycetinkonzentration mußte dementsprechend erhöht werden. Die 24stündigen Schrägagarkulturen, von denen aus die Beimpfung erfolgte, wurde mit 4 ccm physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt, eine Verdünnung 1 : 100 hergestellt, ein Tropfen dieser Verdünnung auf jede Testplatte gegeben und ausgespatelt. Um einen gleichmäßigen Bakterienrasen zu gewährleisten, war diese Verdünnung angebracht. In jeder Versuchsreihe lief eine Chloromycetinfreie Agarplatte zur Kontrolle mit.

### Untersuchungsergebnisse

Zur Verwendung kamen insgesamt 134 Stämme der Typhus-Paratyphus-Enteritisgruppe (Salm. Ty. 39, Salm. paraty. B 41, Salm. paraty. A. 8, Enteritis gärtner 2, Ent. breslau 16, Salm. derby 3, Salm. newport 11, Salm. bareilly 2, Salm. münchen 4, Salm. eastbourne 5, Salm. panama 2, Salm. bredeney 3) davon 17 Stämme, die aus

Keimträgern isoliert wurden (Salm. ty. 12, Salm. paraty. B 3, Salm. paraty. A 2). Nachfolgende Tabelle II zeigt die Ergebnisse der Chloromycetinempfindlichkeit von 117 aus akut Erkrankten gewonnenen Stämmen nach 24- und 48stündiger Bebrütungszeit. Daraus geht hervor, daß die Hemmgrenze der Typhusstämme niedriger liegt als die aller Paratyphus B und die der meisten auf der Tabelle II mitaufgeführten anderen Bakterienarten (außer Salm. münchen), sodaß die Empfindlichkeitsgrenze bei Konzentrationen von 1,5 γ - 3,5 γ/ccm erreicht ist. Die Paratyphus B Bakterien jedoch erscheinen weniger Chloromycetinempfindlich. Während bei den Versuchen von Sagebiel auch die weniger empfindlichen Stämme bei Konzentrationen von 6 γ/ccm kein Wachstum mehr zeigten, sahen wir Stämme, die bei 10 γ/ccm noch deutlich angingen. Dasselbe beobachteten wir auch bei 2 Salm. eastbourne Stämmen. Eine zunehmende Resistenzsteigerung während einer Chloromycetinbehandlung eines Typhusstammes auf 35 γ/ccm wie sie Colquhoun und Weetch beschreibt, konnten wir bei keinem unserer Stämme feststellen. Aber auch die verhältnismäßig resistenteren Stämme (10 γ/ccm) sind einer Chloromycetinbehandlung zugänglich, da ihre Empfindlichkeitsgrenze noch im Bereich der bei üblicher Therapie erreichten Blutspiegelwerte liegt. Wie eingangs schon erwähnt, betragen die Serumkonzentrationen nach den Untersuchungen von Ley bei Gaben von 2 g nach einer halben Stunde 30 γ/ccm, nach 2 Stunden 20 γ/ccm und nach 8 Stunden noch 5 γ/ccm. Wenn man auch wegen der großen Gefahr der Endotoxikose durch plötzlichen massenhaften Bakterienzerfall von hohen Initialdosen abgekommen ist, so wird doch bei der angegebenen gebräuchlichen Dosierung von 3 - 4 g, über den ganzen Tag verteilt, ständig ein ausreichender Blutspiegel aufrecht erhalten.

Tabelle II

Ergebnisse der Chloromycetinempfindlichkeitsprüfung von 117 Salmonellastämmen:

| Salmonella typ | Anzahl der getesteten Stämme | Wachstumshemmung nach 24 std Bebrütung | (γ/ccm) nach 48 std Bebrütung |
|---|---|---|---|
| Typhus | 5 | 1,5 | 2,0 - 2,5 |
| " | 12 | 2,0 | 2,5 - 3,0 |
| " | 6 | 2,5 | 3,0 - 3,5 |
| " | 3 | 3,0 | 3,5 |
| " | 1 | 3,5 | 4,0 |
| Paratyphus B | 4 | 4,0 | 4,5 |
| " | 7 | 4,5 | 5,0 - 6,0 |
| " | 8 | 5,0 | 6,0 - 6,5 |
| " | 18 | 6,0 | 6,5 - 7,5 |
| " | 1 | 10,5 | 11,0 |
| Paratyphus A | 3 | 3,5 | 4,5 |
| " | 2 | 4,5 | 5,0 |
| " | 1 | 5,0 | 6,5 |
| Ent. breslau | 3 | 4,0 | 4,5 |
| " | 6 | 4,5 | 5,0 - 6,0 |
| " | 3 | 5,0 | 6,0 |
| " | 4 | 6,0 | 6,5 |
| Ent. gärtner | 2 | 4,5 | 5,0 - 6,0 |
| Salm. bredeney | 1 | 3,0 | 4,0 |
| " | 2 | 4,5 | 5,0 |
| Salm. derby | 2 | 4,0 | 4,5 |
| " | 1 | 6,0 | 6,5 |
| Salm. newport | 1 | 3,0 | 4,0 |
| " | 8 | 3,5 | 4,5 |
| " | 1 | 4,0 | 4,5 |
| " | 1 | 4,5 | 6,0 |
| Salm. bareilly | 1 | 3,5 | 4,5 |
| " | 1 | 4,5 | 5,5 |
| Salm. münchen | 1 | 1,0 | 1,5 |
| " | 1 | 2,0 | 3,0 |
| " | 1 | 2,5 | 3,5 |
| " | 1 | 3,0 | 4,0 |
| Salm. eastbourne | 1 | 2,5 | 4,0 |
| " | 1 | 3,5 | 4,0 |
| " | 1 | 4,0 | 4,5 |
| | 2 | 10,5 | 10,5 - 11,5 |
| Salm. panama | 2 | 4,5 | 4,5 - 5,0 |

Bei Vergleich der Resultate der 24stündigen und 48stündigen Testplatten ist keine wesentliche Verschiebung der Hemmungsstufe zu verzeichnen. Sichtbar wird nur eine Empfindlichkeitsabnahme von ungefähr 1 γ/ccm bei 48stündiger Bebrütung. Ebenso wie Sagebiel machten auch wir die Beobachtung, daß eine Reihe von Stämmen bei unterschwelligen Dosen Makrokolonien mit größerer Resistenz abspalteten und damit die Feststellung, daß bei einem Chloromycetinempfindlichen Salmonellastamm einzelne Keime mit größerer Resistenz vorkommen. So sahen wir z. B. bei 2 Salm. eastbourne Stämmen und einem Paratyphus B Stamm Makrokolonien noch bei einer Chloromycetinkonzentration von 12,5 γ/ccm, während der Bakterienrasen 10 γ/ccm nicht überstand. Man faßt diese Makrokolonien auf als Zeichen einer Uneinheitlichkeit der Bakterienpopulation, obwohl sie sonst den üblichen Forderungen einer Reinkultur entsprechen. Ihr Auftreten ist aber hier nicht weiter gefährlich, da sie noch innerhalb der therapeutischen Breite liegen und bei üblicher Dosierung miterfaßt werden können.

## Ergebnisse bei Dauerausscheiderstämmen

Bei den auf ihre Chloromycetinempfindlichkeit untersuchten Stämmen handelt es sich um wahllos herausgegriffene Typhus- und Paratyphusstämme, die im Jahre 1953 aus Blut, Stuhl und Urin von Keimträgern gezüchtet wurden.

Tabelle III

Ergebnisse der Chloromycetinempfindlichkeitsprüfung der Dauerausscheiderstämme

| Salmonella | Anzahl der Stämme | Hemmstufe γ/ccm nach 24 std Bebrütung | Hemmstufe γ/ccm nach 48 std Bebrütung |
|---|---|---|---|
| Typhus | 3 | 1,5 | 2 |
| " | 5 | 2 | 2,5 - 4 |
| " | 3 | 2,5 | 3,5 |
| " | 1 | 3 | 3,5 |
| Paratyphus B | 2 | 4,5 | 6,0 |
| " | 1 | 6 | 6,5 |
| Paratyphus A | 1 | 3,5 | 4,5 |
| " | 1 | 4,5 | 5,0 |

Keiner der Stämme überschreitet eine Chloromycetinkonzentration von 6 γ/ccm. Sie liegen somit mit ihrer Empfindlichkeit im Rahmen der in Tab. II aufgeführten Stämme.

## C. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Die wenigen Mitteilungen über die in-vitro Untersuchungen der Salmonellen gegenüber Chloromycetin veranlaßten uns, diese Angaben an 134 Stämmen nachzuprüfen. Die Ergebnisse unserer Untersuchungen waren folgende:

1. Das Wachstum aller getesteten Stämme wurde durch Chloromycetin gehemmt. Wie bei den Versuchen von Smith und Mitarbeiter, W. Knapp und W. Germer und Sagebiel waren auch bei uns Typhusbakterien chloromycetinempfindlicher als Paratyphus B Bakterien. Ihre Wachstumsgrenzen lagen zwischen 1,5 γ/ccm und 3,5 γ/ccm, während bei Paratyphus B Bakterien Chloromycetinkonzentrationen von 4 γ/ccm - 10,5 γ/ccm aufgewendet werden mußten, um das Angehen des Bakterienrasens zu verhindern. 50 % aller Paratyphus B Stämme zeigten bei 6 γ/ccm kein Wachstum mehr.

   Ebenfalls weniger empfindlich als Typhusbakterien erwiesen sich Paratyphus A, Enteritis Gärtner, Enteritis Breslau und die anderen getesteten seltenen Salmonellaarten (außer Salm. München), wobei Salm. eastbourne eine Empfindlichkeitsgrenze von 10,5 γ/ccm hatte, aber noch innerhalb des erreichbaren Blutspiegels liegt. Von diesen Unterschieden im Grad der Empfindlichkeit gegenüber Chloromycetin innerhalb der einzelnen Bakterienarten berichten auch W. Knapp und Germer, W. D. bei Typhus und Paratyphuskeimen. In den Versuchen wurde einheitlich aufgezeigt, daß zur Erzielung eines bakteriostatischen Effektes bei der Mehrzahl (4 von 5 Paraty. B. Stämmen, 6 von 6 Ty. Stämmen) der geprüften Stämme Chloromycetinkonzentrationen von weniger als 1 γ/ccm ausreichend waren, während zur Erreichung absoluter Bakterizidie - kein Wachstum auch nach Übertragung der mit Chloromycetin behandelten Kulturen auf andere Nährböden - bei allen geprüften Stämmen

(3 Paraty. B, 3 Ty. Stämme) 1000 γ/ccm als nicht ausreichend sich erwiesen. Die relativ hohen Empfindlichkeitswerte im Gegensatz zu den Ergebnissen früherer Autoren (z. B. Sagebiel 1951, der die Empfindlichkeitsgrenze mit 6 γ/ccm bestimmt), könnte man als ein allmähliches Resistentwerden der Keime gegenüber Chloromycetin betrachten, als Folge des ansteigenden Verbrauchs des Medikaments im Laufe der Jahre.

2. Bei unterschwelligen Dosen wurde bei manchen Stämmen die Abspaltung von Makrokolonien beobachtet, die weniger empfindlich waren als die Masse der Reinkultur, jedoch keine Resistenz gegenüber Chloromycetin zeigten und als Mitursache des Recidivs betrachtet werden.

3. Keiner der Stämme von Bakteriendauerausscheidern zeigte eine gesteigerte Chloromycetinresistenz und somit dürfte in keinem Falle die Dauerausscheidung der Keime im Resistentwerden zu suchen sein, sondern vielmehr wird der Vermutung Ausdruck gegeben, daß das Chloromycetin an die Schlupfwinkel der Keime, wie Gallenblase, Blinddarm, Knochenmark, nicht oder zumindest nicht in einer bakteriostatisch wirksamen Konzentration herankann, ein bitterer Tropfen im Kelch der Freude, daß man bei der Sanierung der Dauerausscheider sich auf Chloromycetin nicht verlassen kann.

Da der Typhus ausschließlich und der Paratyphus B fast ausschließlich nur bei Menschen in Erscheinung tritt, wäre mit der Sanierung aller Dauerausscheider die Ausrottung des Typhus und Paratyphus denkbar. Dem steht jedoch entgegen, daß es unmöglich sein wird, jemals alle Dauerausscheider zu erfassen und dieses Ziel der Ausrottung in absehbarer Zeit zu erreichen.

So werden die großartigen Therapieerfolge, die eine Senkung der Letalität des Typhus von 10 % auf ungefähr 1 % und weniger brachten und bereits zu der

durchaus berechtigten Erwägung führten, die in ihrer Wirksamkeit umstrittene Typhusschutzimpfung fallen zu lassen (Höring) von der Tatsache überschattet, daß das Chloromycetin bei der Sanierung der Dauerausscheider versagt.

## D. ZUSAMMENFASSUNG

Anhand von in der Literatur erschienenen Berichten wurde ein Überblick gegeben über das Chloromycetin, seine Entdeckung, Synthese, Eigenschaften, antibakterielles Wirkungsspektrum, Anwendung und Nebenwirkungen. Bei Testung nach der Verdünnungsmethode von 134 Typhus-, Paratyphus-, Enteritis- und seltenen Salmonellastämmen auf ihre Chloromycetinempfindlichkeit zeigten sich alle Typhusbakterien empfindlicher als Paratyphus B Bakterien und die anderen getesteten Salmonellen. Bei unterschwelligen Dosen trat Abspaltung von weniger empfindlichen Makrokolonien auf, Auftreten von resistenten Keimen wurde nicht beobachtet.

Die Empfindlichkeitsgrenze aller Bakterien lag weit innerhalb des therapeutischen Blutspiegels.

Die Dauerausscheidung von Typhus und Paratyphusbakterien konnte nicht auf das Resistentwerden der Keime zurückgeführt werden.

Herrn Professor Dr. P. H o f m a n n möchte ich an dieser Stelle meinen aufrichtigen Dank für die freundliche Überlassung des Themas aussprechen. Besonders danke ich auch für die wertvollen Ratschläge und die Hilfe, die er mir während der ganzen Durchführung der Arbeit zuteil werden ließ.

Herrn Professor Dr. C. S o n n e n s c h e i n sei für die freundliche Übernahme des Referates herzlichst gedankt.

Herrn Oberarzt Dr. B i e c h t e l e r möchte ich ebenfalls für seine Hilfe meinen herzlichsten Dank aussprechen.

## L i t e r a t u r n a c h w e i s

BERGER, W.: Dtsch. med. Wschr. 50, 1592 (1951)
BIANCHI, G: Clinica nuova 1951, 6 - 7: 215, ref. Dtsch. med. Wschr. 46, 1481 (1951)
BECKERMANN, F. u. Otto, G. Dtsch. med. Wschr. 14, 466 (1951)
BAUFELD, H.: Dtsch. Gesd. wes. 50, 1569 (1952)
BLANKE, K. F.: Münch. med. Wschr. 6, 197 (1953)
CHRIST, P.: Dtsch. med. Wschr. 23, 772 (1951)
COOK und
MARMION: Lancet 257, 1001 (1949) n. Gorlitzer von Mundy: Med. Klin. 37, 982 (1951)
COLQUHOUN, J. und
WEETCH, R.: ref. Dtsch. Gsd. wes. 34, 980 (1951)
EHRLICH, J.
BARTZ, R. R.
SMITH, R. M.
JOSLYN, D. A.
BURGHOLDER
P. E.: Scienze 106 (1947): 407 n. Germer, W. Dtsch. med. Wschr. 35, 1132 (1950)
EL RAMLI, A. H.: The Lancet 1950 Nr. 13 ref. Münch. med. Wschr. 7/8, 323 (1950)
GERMER, W. D.: Dtsch. med. Wschr. 35, 1132 (1950)
GOOD, R. A. und
MACKENZIE, R.: The Lancet 1950 Nr. 13 ref. Münch. med. Wschr. 7/8, 322 (1950)
GORLITZER v.: Med. Klin. 37, 982 (1951)
MUNDY:
GILLISSEN, G.: Münch. med. Wschr. 11/12, 445 (1950), und
SECKFORT, H.
HEILMEIER, L.: Münch. med. Wschr. 4, 193 (1951), und
WALTER, A.
KLOSA, J.: "Antibiotika" S. 251, 252 (1952)
KNUST, H. u.: Münch. med. Wschr. 49, 2465 (1951)
MÜLLER, W.:

KNAPP, W. u.: Z. Schr. Hyg. 132, 23 (1951)
GERMER, W.
KENNEDY, J. u.: The Lancet 260 (1951)
MILLAR, E.
KVADSHEIM, H.: Nordisk med. 45, 240 (1951) ref.
Zbl. Bakt. Ref. 151, 94 (1952/53)
LEY ET AL: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. (Am)
68 (1948): 9 n. Sagebiel, W. Arch. Hyg.
u. Bakt. 135, 222 (1951)
LEPPER, M. u.: Arch. Int. Med. (Am) 88 (1951) 3:284
Mitarbeiter ref. Dtsch. med. Wschr. 50, 1608 (1951)
LONG, L. u.: J. Am. Chem. Soc. 71, 2473 (1949) n. Klosa
TROUTMAN, H.: "Antibiotika" S. 252 (1952)
MOLLARET, P.: Wien. med. Wschr. 381 (1950)
RAISTRICK, H.: Nature 1949, 41, 45: 553 n. Germer:
Dtsch. med. Wschr. 35, 1132 (1950)
RANKIN, A. u.: The Lancet 1950 Nr. 13 ref. Münch. med.
GRIMBLE, A.: Wschr. 7/8, 322 (1950)
REBSTOCK, M.: J. Am. Chem. Soc. 71, 2458 (1949) n. Klosa
CROOKS, H.: "Antibiotika" S. 252 (1952)
CONTROULIS, J.
BARTZ, R.
SMADEL, J.: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. (Am.)
JACKSON, E.: 70 (1949) 191 n. Germer, W. Dtsch. med.
LEY, H. u. Wschr. 35, 1132 (1950)
LEWETHWAITE, R.
SAGEBIEL, W.: Arch. Hyg. u. Bakt. 135, 222 (1951)
WOODWARD, : J. Clin. Invest. (Am.) 1950, 1: 87
SMADEL u. LEY: n. Knust, H. u. Müller, W. Münch. med.
Wschr. 49, 2465 (1951)
WALLENSTEIN, L.: Ann. Int. Med. (Am.) 36, (1952) u.
SNYDER, J.: 6: 1526 ref. Dtsch. med. Wschr. 1338 (1952)
WELLER, E. u.: Dtsch. med. Wschr. 20, 673 (1951)
KUNZE, H.
WITTIS, L.: Practitionair London 87 (1953) ref.
Münch. med. Wochenschrift 20, 591 (1953)

# L E B E N S L A U F

Am 24. Mai 1931 wurde ich als Tochter des Bahnbeamten Michael Holzer und seiner Ehefrau Barbara geb. Platzer in Geiselhöring (Ndby) geboren.

Nach 4 Jahren Volksschule wurde ich 1941 in die Mädchenoberschule in Straubing aufgenommen. Als 1945 die Mädchenoberrealschule der Ursulinen ins Leben gerufen wurde, trat ich in diese über und legte 1949 dort das Abitur ab.

Mein Studium der Zahnmedizin begann ich im Wintersemester 1950/51 an der philosophisch-theologischen Hochschule in Regensburg und bestand dort im April 1952 das zahnärztliche Physikum. An der Julius-Maximilian-Universität Würzburg beendete ich das klinische Studium mit bestandenem zahnärztlichen Staatsexamen im September 1954.

Seit Dezember 1954 bin ich als Assistentin in einer zahnärztlichen Praxis in Straubing tätig.

---

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Klothilde Holzer

(Klothilde Holzer)

RUDOLF BAEHR DRUCK- UND WERBETECHNIK
WÜRZBURG KOLOFFSTEINSTR. 3